

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН



Степиди Иван Сократович

«17» января 2025г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России на диссертацию Коровина Олега Александровича на тему
«Уровень мРНК FOXP3 и IL-10 у больных раком и доброкачественной
гиперплазией предстательной железы», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по научным специальностям:

3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология

Актуальность избранной темы

В настоящее время отмечается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) мужчин сравнительно молодого и работоспособного возраста. Часто выявляемые случаи бессимптомного течения заболевания, особенно на ранних стадиях, требуют поиска новых и совершенствования существующих скрининговых подходов к раннему выявлению заболевания. На данный момент времени существует несколько подходов к оценке прогноза РПЖ, ни один из которых нельзя назвать действительно комплексным из-за малого количества оцениваемых параметров. Для оценки прогноза заболевания продолжают использоваться и классические гистологические методы оценки, такие как классификация Tumor Node Metastasis (TNM) и шкала Глисона, их комбинируют для более точного прогноза течения заболевания, а также ряд авторов предлагают использовать взаимосвязь между уровнями циркулирующего тестостерона (ТС), агрессивностью РПЖ и прогнозом заболевания. С целью улучшения диагностики и оценки риска развития РПЖ, а также решения

вопросов персонализации лечения пациентов рассматривается возможность использования новых молекулярных маркеров сыворотки, мочи и тканевых маркеров. Предполагается их использование совместно с клиническими и гистопатологическими характеристиками, а также данными визуализационной диагностикой для изучения особенностей течения РПЖ. Однако внедрение новых молекулярных методов диагностики РПЖ расширяет возможности выявления заболеваний предстательной железы, но не используется широко в клинической практике вследствие сложности выполнения представленных методов. В связи с этим, работы, посвященные изучению молекулярных маркеров для раннего выявления заболевания, в частности, при раке предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), являются актуальными.

Ген *FOXP3* располагается внутриклеточно и является главным регулирующим геном для развития и функционирования Treg, а также наиболее точным маркером для их идентификации. *FOXP3* также препятствует дифференцировке предшественников Treg в эффекторные Т-клетки. Уровень продукции *FOXP3* в Treg очень важен для выполнения супрессорной функции, поскольку искусственное снижение экспрессии *FOXP3* негативно влияет на нее, причем *FOXP3*⁺ Treg клетки в основном проявляют свою супрессивную активность посредством синтеза IL-10 и TGF- β . В отсутствие *FOXP3* большое число предшественников аутореактивных клеток, которые в норме становятся Treg, не элиминируются и не претерпевают функциональную инактивацию, а превращаются в активированные эффекторные Т-клетки, которые участвуют в развитии связанного с нежелательным иммунным ответом воспаления. Прямыми мишенями действия *FOXP3* является многочисленная группа сиквенс-специфических факторов транскрипции и микроРНК, участвующих в функционировании Treg и отвечающих за контроль уровня различных мРНК и белков в Treg.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) – противовоспалительный цитокин, в основном продуцируемый моноцитами и в меньшем количестве лимфоцитами, такими как

CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, макрофагами и дендритными клетками. Он подавляет продукцию цитокинов клетками Th1, усиливает пролиферацию В-клеток, тимоцитов и тучных клеток, а также стимулирует выработку антител. Оценка экспрессии цитокина IL-10 иммуногистохимическим методом показала, что в 62,3% экспрессия IL-10 выше ($p < 0,001$) в опухолевой ткани карциномы предстательной железы, чем в ткани доброкачественной гиперплазии предстательной железы (23,7%). Причем, экспрессия цитокина IL-10 более высока у лиц с опухолями G3, высоким коэффициентом Глисона и при более распространенном опухолевом процессе, что, возможно, указывает на роль IL-10 в качестве маркеров опухолевой прогрессии при карциноме предстательной железы.

Несмотря на значительные возможности диагностики РПЖ и ДГПЖ не выявлено надежных маркеров раннего выявления этой патологии, позволяющих дифференцировать опухолевые изменения предстательной железы. Изучение возможностей тестирования мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в крови и тканях больных с наличием различных клинико-морфологических факторов, характеризующих течение заболевания, представляется весьма перспективным подходом для понимания особенностей опухолевого роста, характеризующих ту или иную патологию.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Полученные результаты вносят вклад в картину экспрессии таких иммуносупрессорных генов, как гены, кодирующие *FOXP3* и *IL-10*, при злокачественной и доброкачественной патологии предстательной железы. Данные об уровнях мРНК *FOXP3* и *IL-10* дополняют существующие представления об особенностях транскриптома клеток периферической крови и клеток опухолей больных РПЖ и ДГПЖ.

Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом

обследованных пациентов (63 больных РПЖ и 52 ДГПЖ) и выполненных лабораторных исследований, а также выбором адекватных, соответствующих задачам исследования современных методов статистической обработки полученных данных с применением программ «Excel» версия 2007, «Statistica» версия 8.0 и «GraphPadPrism» версия 7.0. Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

В ходе проведенного исследования была выполнена оценка содержания мРНК *FOXP3* и мРНК *IL-10* в образцах периферической крови и опухолевой ткани больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы в зависимости от ряда клинико-патологоанатомических факторов, характеризующих течение опухолевого процесса.

Наиболее информативным показателем в образцах периферической крови у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы оказалось исследование уровня мРНК *FOXP3*, оценка изменений которого может быть использована в числе других факторов, для проведения дифференциальной диагностики патологии простаты. С этой же целью при исследовании ткани опухоли в спорных случаях в качестве дополнительного критерия диагноза может быть применена оценка уровня мРНК *IL-10*.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Коровина О.А. представляет собой завершенное исследование, достоверность и новизна научных положений, которого не вызывает сомнений и обусловлена достаточным объемом исследованных образцов и выборок пациентов. Материалом исследований служили образцы крови и опухолевой ткани 115 больных с опухолями предстательной железы, из них у 63 человек (54,8%) гистологически подтвержден РПЖ и у 52 пациентов (45,2%) – ДГПЖ. В качестве контроля для сравнения полученных результатов использовали периферическую кровь от 35 доноров.

Большой теоретический материал и его тщательный анализ, современные методы исследования и корректный статистический анализ доказывают достоверность полученных результатов, полную корректность заключения, большей части выводов и практических рекомендаций. Результаты исследования изложены четко, логично и последовательно, выводы закономерно вытекают из содержания, соответствуют целям и задачам работы. Выводы диссертационной работы корректны и полностью отражают полученные результаты.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работах, в том числе 2 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ, и 6 публикаций в материалах международных конгрессов и конференций. Материалы, раскрытые в научных публикациях, полностью соответствуют содержанию работы.

Автореферат включает основные положения, выносимые на защиту, и его содержание полностью соответствует диссертации. Содержание диссертационной работы соответствует научным специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития соответствующей отрасли науки

Исследования, выполненные Коровиным Олегом Александровичем, вносят вклад в существующие представления об особенностях транскриптома клеток периферической крови и клеток опухолей больных РПЖ и ДГПЖ. Значимость заключается в возможности применения результатов исследования в медицинских учреждениях с лабораториями, оснащенными соответствующим оборудованием, с целью мониторинга состояния иммунной системы больных раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией простаты в предоперационный период. Теоретическая значимость проведенного автором исследования также состоит в том, что полученные данные могут быть использованы в составлении обучающих программ для студентов и аспирантов медицинских и биологических вузов.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации.

Представленные Коровиным О.А. материалы могут быть использованы в образовательной процессе для студентов медицинских вузов, в учебных программах повышения квалификации на факультетах последипломного образования по вопросам онкологии, лучевой терапии и иммунологии и в практическом здравоохранении.

Выносимые на защиту положения, выводы и практические рекомендации базируются на полученных результатах исследования, полностью аргументированы, статистически достоверны, научно обоснованы и отражают концепцию автора о необходимости исследования относительных уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у пациентов с РПЖ и ДГПЖ в периферической крови и опухолевой ткани для выявления их диагностической и возможной прогностической значимости.

Замечания.

В работе имеются незначительные грамматические неточности не влияющие на результат работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями

Диссертационная работа Коровина Олега Александровича «Уровень мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия; 3.2.7. Иммунология является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - оценивание уровней мРНК *FOXP3* и *IL-10* у больных раком и доброкачественной гиперплазией

предстательной железы в периферической крови и опухолевой ткани для выявления их диагностической и возможной прогностической значимости. Таким образом, диссертационная работа Коровина Олега Александровича полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 20 марта 2021 года №426, от 11 сентября 2021 г. №1539, от 26 октября 2023 г. №1786, от 25 января 2024 г. №62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.2.7. Иммунология.

Отзыв обсужден и одобрен на совместной научной конференции лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра и отделения онкоурологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России «14» января 2025 г., протокол №1.

Я, Кадагидзе Заира Григорьевна, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Профессор, д.м.н.

Ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий централизованного научно-клинического лабораторного отдела консультативно-диагностического центра
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Кадагидзе Заира Григорьевна

Я, Матвеев Всеволод Борисович, даю согласие на обработку и размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Профессор, д.м.н, член-корр. РАН.

Заместитель директора по инновационной деятельности,
заведующий отделением онкоурологии НИИ клинической
онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Матвеев Всеволод Борисович

Подписи профессора, д.м.н. Кадагидзе З.Г. и профессора, д.м.н, член-корр. РАН
Матвеева В.Б. заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

к.м.н.



Кубасова И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Тел. 8 (499) 324-24-24, E-mail: info@ronc.ru, Сайт: <https://www.ronc.ru/>